

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

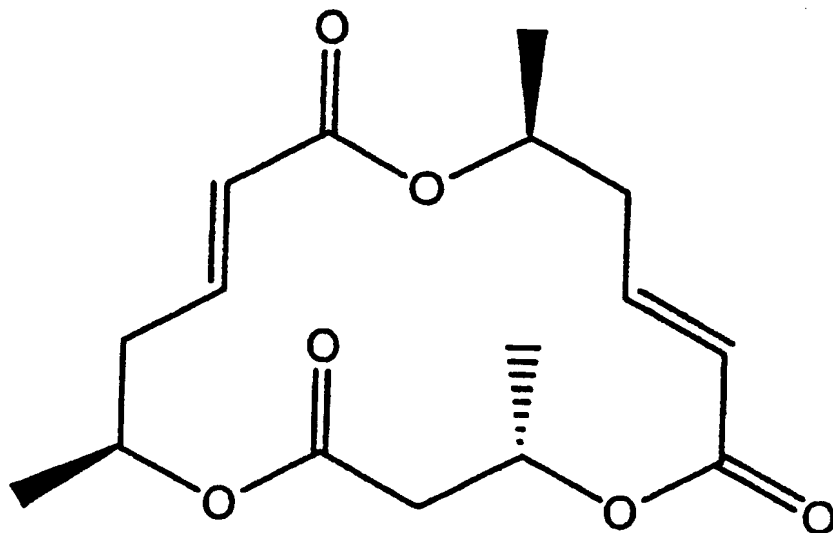
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/048360 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 323/00, A61K 31/357, A61P 35/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2002/012304
- (22) 国際出願日: 2002 年 11 月 26 日 (26.11.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): リードケミカル株式会社 (LEAD CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒930-0912 富山県 富山市 日俣 7 7 番 3 Toyama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 根本 英雄 (NEMOTO, Hideo) [JP/JP]; 〒939-8213 富山県 富山市 黒瀬北町 2-7-4 ベルトピア富山 5 B-8 0 1 号 Toyama (JP). 松谷 裕二 (MATSUYA, Yu-ji) [JP/JP]; 〒939-0364 富山県 射水郡小杉町 南太閤山 2-2 富山医科薬科大学職員宿舎 2-2 0 5 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 萼 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒101-0062 東京都千代田区 神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 萼特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 規則 4.17 に規定する申立て:
— すべての指定国のための不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF SYNTHESIZING MACROSPHELIDES

(54) 発明の名称: マクロスフェライド類の合成方法



(57) Abstract: A method of synthesizing macrospchelides represented by the following formula which comprises protecting the hydroxyl group of methyl 3-hydroxybutyrate, reducing it into an alcohol, oxidizing the alcohol to give 3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butyraldehyde, reacting this aldehyde with tert-butyl diethylphosphonoacetate to give an olefin followed by deprotecting, dehydrating/condensing it with diethylphosphonoacetic acid to give tert-butyl 5-[2-(diethylphosphonoyl)acetoxyl]hex-2-enoate, reacting this compound with 3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butyraldehyde to form a diester, deprotecting it to give an alcohol, dehydrating/condensing the alcohol with 3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)butyric acid to give a triester, deprotecting it to

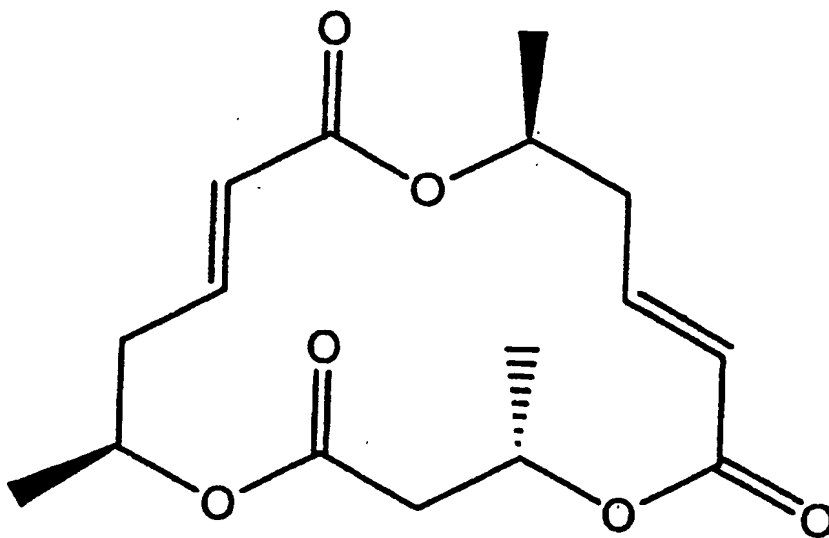
give hydroxycarboxylic acid, and then converting the hydroxycarboxylic acid into a macrolactone.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は次式で表されるマクロスフェライド類の合成方法であって、3-ヒドロキシ酪酸メチルの水酸基を保護した後アルコールに還元し、該アルコールを酸化して3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブチルアルデヒドを形成し、該アルデヒドと第三ブチルジエチルホスホノアセテートとを反応させてオレフィンを形成した後に脱保護し、ジエチルホスホノ酢酸と脱水縮合させて第三ブチル5-[2-(ジエチルホスホノイル)アセトキシ]ヘキセ-2-エノエートを形成し、該化合物に3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブチルアルデヒドを反応させてジエステルを形成した後に脱保護してアルコールを形成し、該アルコールに3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)酪酸を脱水縮合させてトリエステルを形成した後に脱保護してヒドロキシカルボン酸を形成し、該ヒドロキシカルボン酸をマクロラクトン化することからなる方法に関する。



明細書

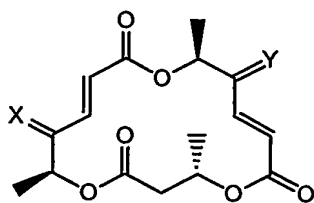
マクロスフェライド類の合成方法

技術分野

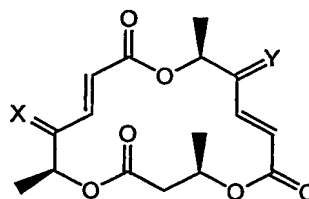
本発明は、細胞接着阻害活性を有し、新規な抗癌剤開発のためのリード化合物として注目されているマクロスフェライド類の新規な合成方法に関する。

背景技術

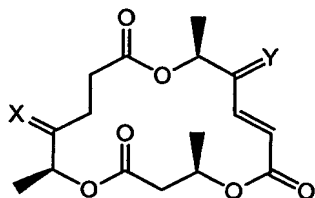
マクロスフェライド類は16員環構造を有するマクロライド化合物であり、例えば *Microsphaeropsis* sp. FO-5050 および *Periconia byssoides* OPUS-N133 より単離・構造決定がされた次式で表されるマクロスフェライドA～Lが知られている。



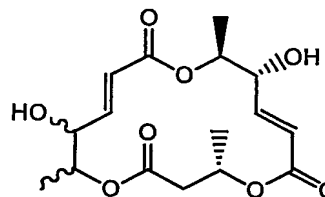
マクロスフェライドA : $X = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 マクロスフェライドB : $X = \text{O}, Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 マクロスフェライドC : $X = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-H}, \beta\text{-H}$



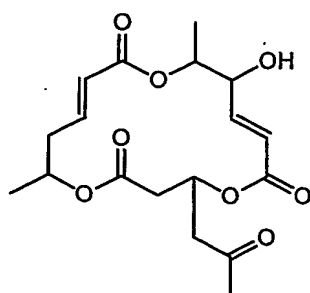
マクロスフェライドE : $X = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 マクロスフェライドF : $X = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-H}, \beta\text{-H}$
 マクロスフェライドG : $X = \alpha\text{-H}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$



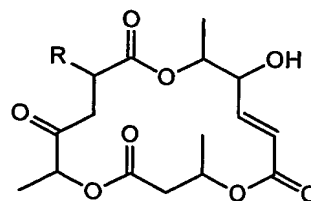
マクロスフェライドI : $X = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$
 マクロスフェライドL : $X = \text{O}, Y = \alpha\text{-OH}, \beta\text{-H}$



マクロスフェライドD



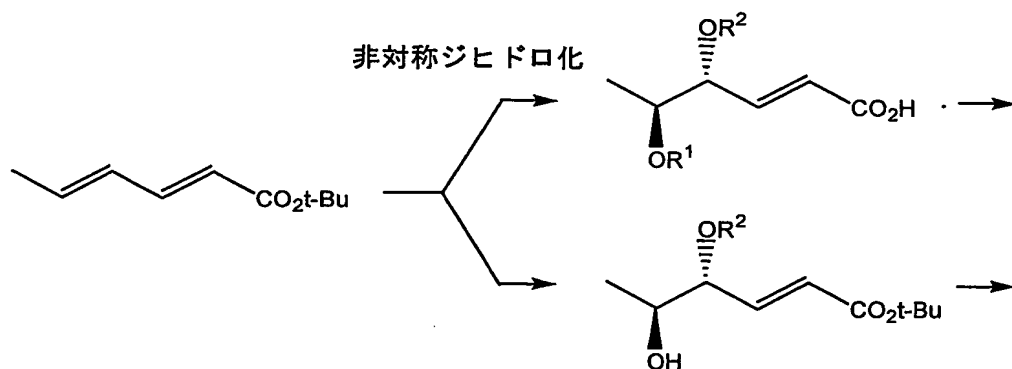
マクロスフェライドH

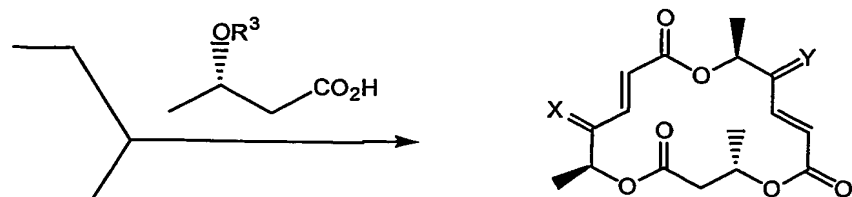

 マクロスフェライドJ : $R = OCH_3$
 マクロスフェライドK : $R = OC_2H_5$

これらのマクロスフェライド類は、ヒト白血病細胞とヒト血管内皮細胞との接着を濃度依存的に阻害することが細胞接着阻害実験により示されている。そしてその作用点は、白血球や癌細胞と血管内皮細胞との緩い接着に関わる分子であるシアリル・ルイス (Sialyl Lewis) と呼ばれる分子であることが、モノクローナル抗体を用いた実験より推測されている。さらにマクロスフェライド類は、種々の哺乳類に対して有意な成長阻害や毒性を示さないことも明らかにされており、実用性の高い特異的な癌転位抑制剤のリード化合物として期待されている。

上記のようにマクロスフェライド類の注目すべき生物活性が明らかになるに連れ、それらの全合成研究が近年報告されるようになった。現在、二つの研究グループにより以下に示すような集束的合成戦略を用いるマクロスフェライドA、B、CおよびFの不斉全合成が達成されている。

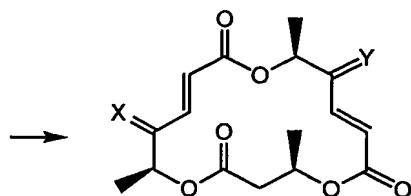
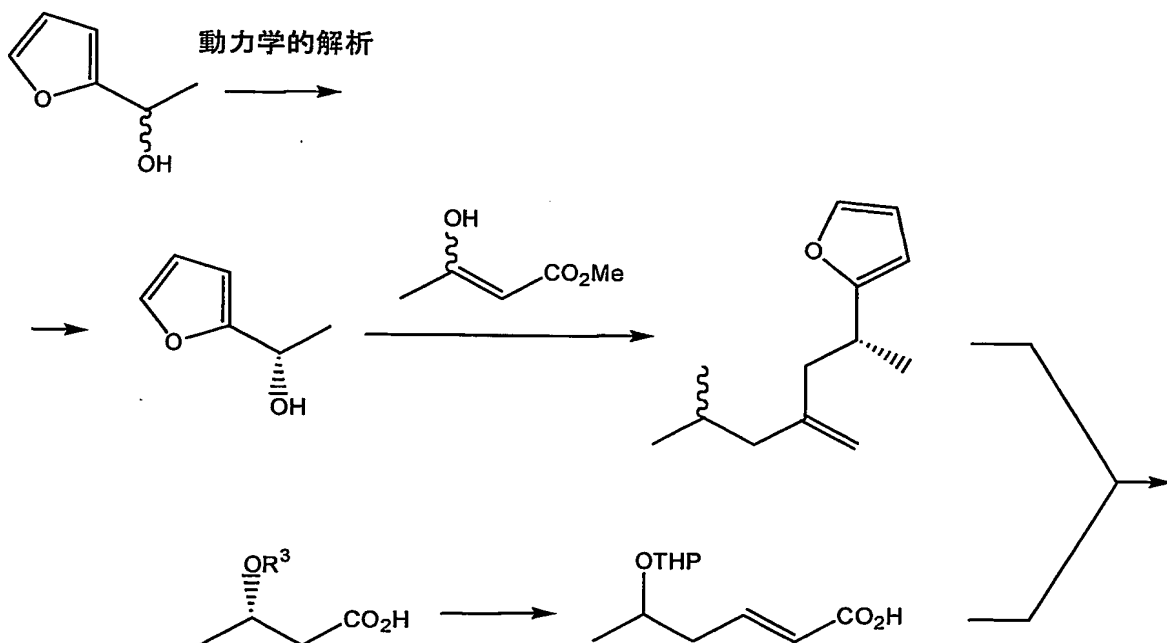
方法1：





マクロスフェライドA : $X = \alpha\text{-OH}$, $\beta\text{-H}$
 $Y = \alpha\text{-OH}$, $\beta\text{-H}$
 マクロスフェライドB : $X = \text{O}$, $Y = \alpha\text{-OH}$, $\beta\text{-H}$

方法2 :



マクロスフェライドC : $R = \alpha\text{-Me}$
 マクロスフェライドF : $R = \beta\text{-Me}$

現在、マクロスフェライド類について、その生物接着阻害活性のみならず抗ウイルス活性や免疫抑制作用に関する構造－活性相関の検討が行われつつあるが、

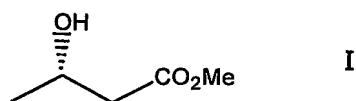
そのためには誘導体、立体異性体を含む天然または非天然のマクロスフェライド類の合成が必要不可欠である。しかしながら、上記の合成方法はいずれも不斉酸化、速度論的光学分割等の不斉誘起反応を利用し、そして特定のマクロスフェライド類を合成ターゲットとするものであるため、それ以外のマクロスフェライド類の合成には適用できない。また上記の合成方法の収率は10%程度と低く、この点でも問題がある。

本発明はこのような状況に鑑みてなされたものであり、その課題は多種多様なマクロスフェライド誘導体を得るための核となるマクロスフェライド骨格を高収率で合成する新規な方法を提供することにある。

発明の開示

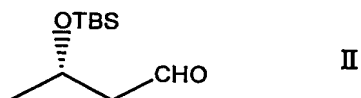
本発明者等は、マクロスフェライド類を合成する新たな方法として、両エナンチオマーが市販で容易に入手可能である3-ヒドロキシ酪酸メチルをキラルビルディングブロックとしたマクロスフェライド骨格の構築を検討した。その結果、マクロラクトン化を鍵反応としてマクロスフェライド骨格を合成することにより、様々な誘導体の原料となり得るマクロスフェライド骨格を高収率で合成でき、さらに立体異性体等をも合成できることを見出して本発明を完成させた。

従って本願請求項1に係る発明は、マクロスフェライド類の合成方法であって、次式I

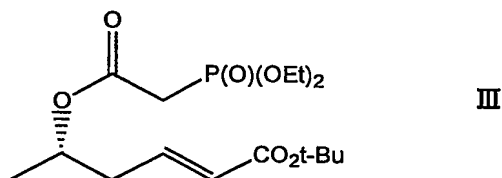


で表される3-ヒドロキシ酪酸メチルを出発物質として用意し、

該3-ヒドロキシ酪酸メチルのヒドロキシ基を保護した後にアルコールへと還元し、そして該アルコールを酸化して、次式II

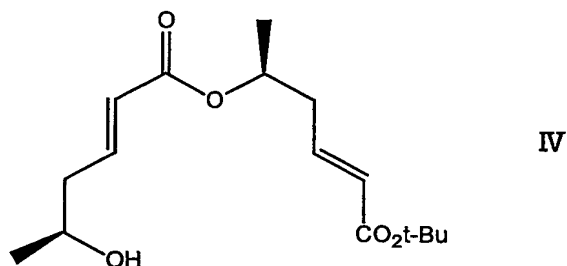


で表される 3-（第三ブチルジメチルシリルオキシ）ブチルアルデヒドを形成し、
 該アルデヒドと第三ブチルジエチルホスホノアセテートとを反応させてオレフィン
 を形成した後に脱保護し、次いでジエチルホスホノ酢酸と脱水縮合させて、
 次式III



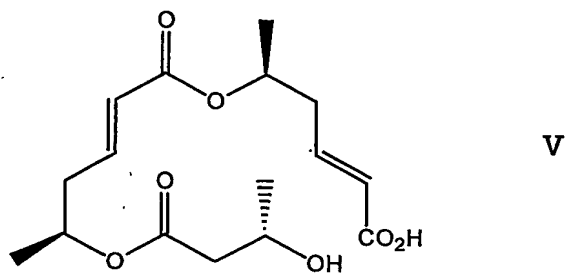
で表される第三ブチル 5-〔2-（ジエチルホスホノイル）アセトキシ〕ヘキセ
 -2-エノエートを形成し、

該化合物にさらに式IIで表されるアルデヒドを反応させてジエステルを形成し
 た後に脱保護して、次式IV

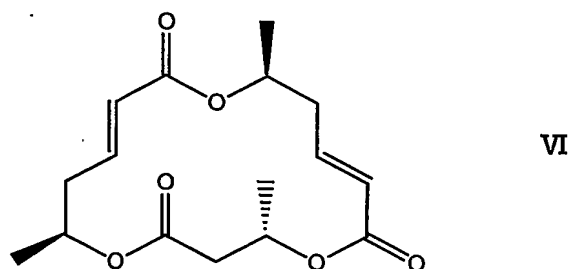


で表されるアルコールを形成し、

該アルコールに 3-（第三ブチルジメチルシリルオキシ）酪酸を脱水縮合させ
 てトリエステルを形成した後に脱保護して、次式V



で表されるヒドロキシカルボン酸を形成し、そして
該ヒドロキシカルボン酸のマクロラクトン化により、次式VI



で表されるマクロスフェライド骨格を得る
ことを特徴とする方法に関する。

前記の方法では、出発物質としてS体の3-ヒドロキシ酪酸メチルを用いることによりS体のマクロスフェライド類を合成でき、一方、R体の出発物質を用いることによりR体のマクロスフェライド類を合成できる。

従って本願請求項2に係る発明は、請求項1記載の合成方法に従い、出発物質である3-ヒドロキシ酪酸メチルに所望のエナンチオマーを用いることを特徴とする、マクロスフェライド類のエナンチオマーの合成方法に関する。

さらに、前記の方法で得られたマクロスフェライド類は、容易にアリル位を酸化してアリル位酸化体を製造することができる。

従って本願請求項3に係る発明は、請求項1記載の合成方法に従い得られたマクロスフェライド類のアリル位を酸化することを特徴とする、マクロスフェライドアリル位酸化体の合成方法に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の合成方法は、出発物質として 3-ヒドロキシ酪酸メチルを用いる。該化合物は S 体および R 体の双方のエナントオマーが市販されており、双方とも容易に入手できる。

本発明の合成方法では、しばしばヒドロキシル基を保護する必要があるが、該保護は例えば第三ブチルジメチルシリル基を導入することにより行うことができる。そして第三ブチルジメチルシリル基の除去による脱保護は、例えばチオアニソールの存在下、トリフルオロ酢酸を用いて行うことができる。

式 II で表されるアルデヒドはシリカゲルに対して不安定であるため、カラム精製を行うと収率が低下してしまう。従って、該アルデヒドを形成するための酸化には、酸化剤由来の副生成物の除去が容易な方法、例えば Swern 酸化により行うことが好ましい。Swern 酸化により生成した式 II で表されるアルデヒドは、カラム精製を行うことなしに次の反応に用いることができる。

式 II で表されるアルデヒドと第三ブチルジエチルホスホノアセテートとを反応させてオレフィンを形成する工程、および式 II で表されるアルデヒドと式 III で表される化合物とを反応させてジエステルを形成する工程は、好ましくは Horner-Emmons 反応により行われる。該反応を用いると、特に前者の工程において生成物を高収率で得ることができ、しかも所望の立体異性体みのを選択的に生成することができる。

本発明のマクロスフェライド類の合成方法は全 11 工程からなるが、その全収率は 35% 程度となる。これは上記した従来の合成方法の 10% 程度と比較して格段に高い。

また本発明の合成方法により得られたマクロスフェライド類は、様々なマクロスフェライド誘導体を合成するための出発物質として用いることができる。例えば、マクロスフェライド類にはマクロスフェライド骨格のアリル位に酸素官能基を有するものが多いが、式 VI で表されるマクロスフェライド類のアリル基の酸化は容易に行うことができる。アリル酸化は例えば、1, 2-ジクロロエタン溶媒中、セレンジオキシドを酸化剤として 85℃ で 2 日間加熱還流することにより行われる。

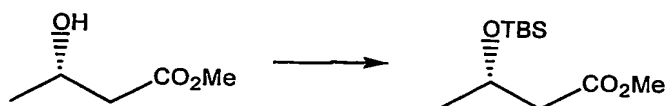
さらにエナンチオマー等の立体異性体である非天然のマクロスフェライド類をも合成できる。

実施例

以下の例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の内容がこれらに限定されるものではない。得られた生成物は $^1\text{N-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、質量スペクトル、質量分析、旋光度および元素分析による分析を行った。

実施例1：マクロスフェライド骨格の合成

工程1) (+) - メチル 3 - (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ブチレート
の合成



(+) - (S) - メチル 3 - ヒドロキシブチレート (1.18 g、10 mmol)、トリエチルアミン (3 ml) および 4 - ジメチルアミノピリジン (触媒量) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で第三ブチルジメチルシリルクロライド (1.8 g、12 mmol) を添加し、室温で13時間攪拌した。その後、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 99 : 1) で分離し、無色油状物質 (2.2 g、95%) として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ : 4.26 (1H, m, 3-H)、3.66 (3H, s, COOMe)、2.48 (1H, dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 14 Hz, 2-H)、2.37 (1H, dd, $J=5.2\text{ Hz}$, 14 Hz, 2-H)、1.19 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$, CH_3)、0.86 (9H, s, t-Bu-Si)、0.06 (3H, s, $\text{Me}_2\text{-Si}$)、0.04 (3H, s, $\text{Me}_2\text{-S}$)

i)

^{13}C -NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ : 172.03 (s)、66.02 (d)、51.59 (q)、44.94 (t)、25.96 (q)、18.19 (s)、-4.22 (q)、-4.78 (q)

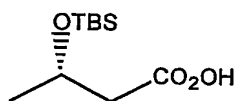
IR (ニート): 1742 cm^{-1} (C=O)

質量スペクトル: m/z 217 ($\text{M}^+ - 15$)、175 ($\text{M}^+ - 57$)

分子量分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値 217.1210 ($\text{M}^+ - 15$)、実測値 217.1235; $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値 175.0844 ($\text{M}^+ - 57$)、実測値 175.0817

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 24.9$ ($c = 0.925$, CHCl_3)

工程2) (+) - 3 - (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ブタノ-1-オール
の合成



1) で得た (+) - メチル 3 - (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ブチレート (1.5 g、6.5 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°C でジイソブチルアルミニウムヒドライド (DIBAL) のヘキサン溶液 (1.0 M、16 ml、16 mmol) を滴下し、室温で2時間攪拌した。その後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を添加し、ジエチルエーテルで希釈してセライト濾過を行い、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で分離し、無色油状物質 (1.2 g、92%) として表題化合物を得た。

^1H -NMR (300 MHz) (CDCl_3) δ : 4.06 (1H, m, 3-H)、3.79 (1H, m, 1-H)、3.68 (1H, m, 1-H)、2.71 (1H, s, OH)、1.73 (1H, m, 2-H)、1.60 (1H, m, 2-H)、1.16 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, 4-H)、0.86 (9H, s, t-Bu-S

i)、0.06 (3H, s, Me₂-Si)、0.04 (3H, s, Me₂-Si)
¹³C-NMR (75MHz) (CDCl₃) δ: 68.37 (d)、60.52 (t)、
 40.76 (t)、26.02 (q)、23.69 (q)、18.19 (s)、-4.
 07 (q)、-4.67 (q)

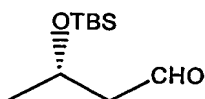
IR (ニート): 3384 cm⁻¹ (OH)

質量スペクトル: *m/z* 147 (M⁺-57)

質量分析: C₆H₁₅O₂Si についての計算値 147.0835 (M⁺-57)、実
 測値 147.0838

旋光度: [α]_D²⁶ +24.1 (c=0.99, CHCl₃)

工程3) (+)-3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブチルアルデヒド
 の合成



(a) 工程2)で得た(+)-3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブタ
 ノー1-オール(200mg、0.98mmol)のジクロロメタン(10ml)
 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃でモレキュラーシーブ4A(45.2mg)、ピリ
 ジニウムジクロメート(PDC)(45.2mg、1.2mmol)を添加し、室
 温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しジエチルエーテルで希釈し、セ
 ライト濾過を行った。その濾液の溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:1)で分離し、無色油状物質
 (79.1mg、40%)として表題化合物を得た。

(b) アルゴン雰囲気下、室温でジメチルスルホキシド(DMSO)(1.08
 ml、15.12mmol)をジクロロメタン(28ml)に溶解させ、その溶
 液に-78℃でオキサリクロリド(0.88ml、10.08mmol)を添
 加して10分間攪拌し、(+)-3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブタノ
 ー1-オール(1.03g、5.04mmol)を徐々に添加し、1時間攪拌し

た。その後、トリエチルアミン (4.29 ml、35.3 mmol) を添加し、0℃に昇温しさらに15分間攪拌した。その反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水を添加しジエチルエーテルで抽出した。その後、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を留去した。残留物の¹H-NMR測定により生成物が表題化合物であることを確認後、これ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

¹H-NMR (300 MHz) (CDCl₃) δ: 9.76 (1H, dd, *J*=2.2 Hz, 2.7 Hz, CHO)、4.33 (1H, m, 3-H)、2.53 (1H, ddd, *J*=2.7 Hz, 6.9 Hz, 16 Hz, 2-H)、2.44 (1H, ddd, *J*=2.2 Hz, 4.9 Hz, 16 Hz)、1.21 (3H, d, *J*=6.3 Hz, 4-H)、0.85 (9H, s, *t*-Bu-Si)、0.05 (3H, s, Me₂-Si)、0.04 (3H, s, Me₂-Si)

¹³C-NMR (75 MHz) (CDCl₃) δ: 202.07 (t)、64.73 (d)、53.17 (t)、25.98 (q)、24.42 (q)、18.23 (s)、-4.07 (q)、-4.64 (q)

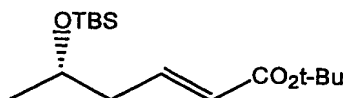
IR (ニート): 1726 cm⁻¹ (C=O)

質量スペクトル: *m/z* 145 (M⁺-57)

質量分析: C₈H₁₃O₂Si についての計算値 145.0685 (M⁺-57)、実測値 145.0665

旋光度: [α]_D²⁵ +13.0 (c=0.95, CHCl₃)

工程4) (+)-第三ブチル5-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ヘキセ-2-エノエートの合成



アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (256 mg、6.05 mmol) のアセトニトリル溶液に0℃で第三ブチルジエチルホスホノアセテート (1.31 ml、5.

55 mmol)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン (0. 693 ml、5. 04 mmol) を添加し30分間攪拌した後、上記工程3) の (b) で得た (+) -3- (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ブチルアルデヒドを添加し1時間、室温で攪拌した。その後反応溶液を濃縮、ジエチルエーテルで希釈し10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後溶媒を留去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50: 1) で分離し、無色油状物質 (1. 18 g、工程2) からの二工程収率77%) として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ : 6. 82 (1H, dt, $J=7. 7, 1. 5\text{ Hz}$, 3-H)、5. 73 (1H, dt, $J=1. 4, 1. 5\text{ Hz}$, 2-H)、3. 89 (1H, m, 5-H)、2. 26 (2H, m, 4-H)、1. 47 (9H, s, $\text{CO}_2\text{-t-Bu}$)、1. 15 (3H, d, $J=6. 0\text{ Hz}$, 6-H)、0. 87 (9H, s, t-Bu-Si)、0. 04 (6H, s, $\text{Me}_2\text{-Si}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (CDCl_3) δ : 165. 82 (s)、144. 81 (d)、125. 04 (d)、80. 15 (s)、67. 96 (d)、42. 58 (t)、28. 42 (q)、26. 11 (q)、24. 13 (q)、18. 39 (s)、-4. 20 (q)、-4. 50 (q)

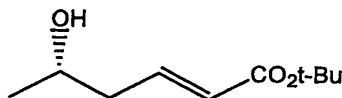
IR (ニート): 1716 cm^{-1} (C=O)、1655 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル: m/z 187 (M^+-57)

質量分析: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値187. 0860 (M^+-57)、実測値187. 0835

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +11. 9$ ($c=1. 27$, CHCl_3)

工程5) (+) -第三ブチル5-ヒドロキシヘキセ-2-エノエートの合成



工程4) で得た (+) -第三ブチル5- (第三ブチルジメチルシリルオキシ)

ヘキセ-2-エンオート (1.76 g, 5.86 mmol) の THF (12 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、室温で第三ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) の THF 溶液 (1M, 7.03 ml, 7.03 mmol) を添加し、室温で6時間攪拌した。その後反応溶液を濃縮、ジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後溶媒を留去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で分離し、無色油状物質 (1.02 g, 95%) として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ : 6.83 (1H, dt, $J=7.4, 1.5$ Hz, 3-H), 5.71 (1H, dt, $J=1.4, 1.5$ Hz, 2-H), 3.94 (1H, m, 5-H), 2.32 (2H, ddd, $J=1.4, 6.3, 7.4$ Hz, 4-H), 1.47 (9H, s, $\text{CO}_2\text{-t-Bu}$), 1.22 (3H, d, $J=6.3$ Hz, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (CDCl_3) δ : 165.75 (s), 143.73 (d), 125.74 (d), 80.50 (s), 66.93 (d), 41.96 (t), 28.37 (q), 23.44 (q)

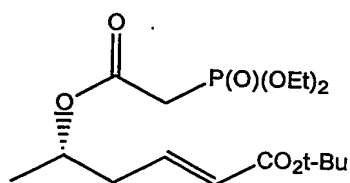
IR (ニート): 3751 cm^{-1} (OH), 1709 cm^{-1} (C=O), 1653 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル: m/z 142 (M^+-44), 130 (M^+-56)

質量分析: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Si}$ についての計算値 142.0994 (M^+-44)、実測値 142.0992; $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ についての計算値 130.0630 (M^+-56)、実測値 130.0623

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.2$ ($c=1.17$, CHCl_3)

工程6) (一) -第三ブチル5-[2-(ジエチルホスホノイル)アセトキシ]ヘキセ-2-エンオートの合成



工程5)で得た(+)-第三ブチル5-ヒドロキシヘキセ-2-エノエート(950mg、5.10mmol)、ジエチルホスホノ酢酸(0.98ml、6.12mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(62.3mg、0.51mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(1.48g、7.14mmol)を添加し、室温で30分間攪拌した。反応溶液の溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで希釈し、セライト濾過を行った。その濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離し、無色油状物質(1.78g、97%)として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz) (CDCl_3) δ : 6.77 (1H, dt, $J=7.5, 15\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.04 (1H, m), 4.17 (4H, dq, $J=7.1, 8.1\text{Hz}$), 2.95 (2H, d, $J=21\text{Hz}$), 2.45 (2H, m), 1.48 (9H, s, t-Bu), 1.35 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz) (CDCl_3) δ : 165.23 (s), 165.09 (s), 165.01 (s), 141.63 (d), 126.01 (d), 80.32 (s), 70.73 (d), 62.74 (t), 62.66 (t), 38.08 (t), 35.49 (t), 33.73 (t), 28.21 (q), 19.52 (q), 16.49 (q), 16.41 (q)

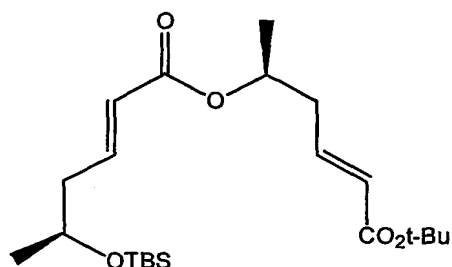
IR (ニート): 1733 cm^{-1} (C=O), 1654 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル: m/z 364 (M^+)

質量分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}$ についての計算値364.1651 (M^+)、実測値364.1634

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.56$ ($c=1.32$, CHCl_3)

工程 7) (+) - 1 - 第三ブトキシカルボニルペンター 1 - エニ - 4 - イル 5 - (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ヘキセ - 2 - エノエートの合成



アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (112 mg、2.6 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 0℃ で工程 6) で得た (-) - 第三ブチル 5 - [2 - (ジエチルホスホノイル) アセトキシ] ヘキセ - 2 - エノエート (960 mg、2.6 mmol)、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ - 7 - エン (400 mg、2.6 mmol) を添加し 30 分間撹拌した後、工程 3) で得た (+) - 3 - (第三ブチルジメチルシリルオキシ) ブチルアルデヒド (450 mg、2.2 mmol) を添加し 0.5 時間、室温で撹拌した。その後反応溶液を濃縮、ジエチルエーテルで希釈し 10% 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後溶媒を留去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) で分離し、無色油状物質 (978 mg、90%) として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ : 6.91 (1H, dt, $J=7.5, 15\text{ Hz}$)、6.85 (1H, dt, $J=7.5, 15\text{ Hz}$)、5.78 (2H, dt, $J=1.4, 15\text{ Hz}$)、5.03 (1H, m)、3.90 (1H, m)、2.44 (2H, m)、2.29 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.24 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.14 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、0.86 (9H, s)、0.03 (3H, s)、0.02 (3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (CDCl_3) δ : 165.72 (s)、165.52 (s)、146.35 (d)、142.31 (d)、125.92 (d)、123.33 (d)、80.40 (s)、69.18 (d)、67.80 (d)、42.67

(t)、38.53 (t)、28.37 (q)、26.06 (q)、24.10 (q)、
19.89 (q)、18.34 (s)、-4.22 (q)、-4.51 (q)

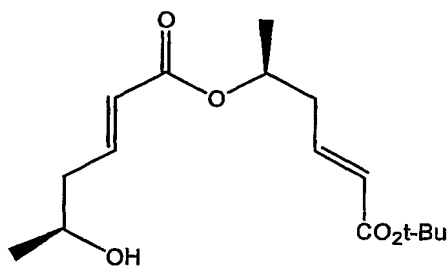
IR (ニート) : 1719 cm^{-1} (C=O)、 1655 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル : m/z 412 (M^+)

質量分析 : $C_{22}H_{40}O_5Si$ についての計算値 412.2646 (M^+)、実測値
412.2667

旋光度 : $[\alpha]_D^{24} +5.92$ ($c=1.07$, $CHCl_3$)

工程8) (+)-1-第三ブトキシカルボニルペンテ-1-エニ-4-イル5-
-ヒドロキシヘキセ-2-エノエートの合成



工程7) で得たシリルエーテル (5.11 g、12.4 mmol) を $AcOH$ / THF / H_2O (3 : 1 : 1、248 ml) 溶液中で3日間室温で攪拌した。その後、反応溶液を $CHCl_3$ で3回抽出した。その有機層を飽和重曹水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後溶媒を留去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で分離し、無色油状物質 (3.50 g、95%) として表題化合物を得た。

1H -NMR (300 MHz) ($CDCl_3$) δ : 6.93 (1H, dt, $J=7.4, 15\text{ Hz}$)、6.75 (1H, dt, $J=7.5, 15\text{ Hz}$)、5.85 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$)、5.76 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$)、5.14 (1H, m)、3.94 (1H, m)、2.45 (2H, m)、2.33 (2H, m)、2.20 (1H, br, OH)、1.45 (9H, s)、1.24 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.22 (3H, s)、1.20 (3H, s)

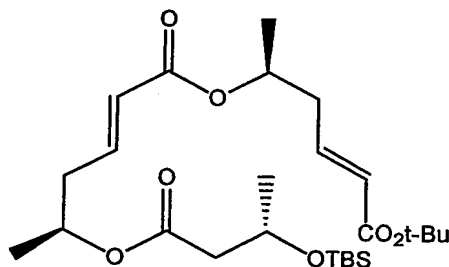
^{13}C -NMR (75 MHz) (CDCl_3) δ : 165.68 (s)、165.61 (s)、145.41 (d)、142.27 (d)、125.95 (d)、123.91 (d)、80.53 (s)、69.38 (d)、66.82 (d)、42.06 (t)、38.48 (t)、28.35 (q)、23.47 (q)、19.89 (q)
 IR (ニート): 3456 cm^{-1} (OH)、1712 cm^{-1} (C=O)、1654 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル: m/z 298 (M^+)

質量分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$ についての計算値 298.1781 (M^+)、実測値 298.1779

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +5.57$ ($c=0.86$, CHCl_3)

工程9) (一) -1-第三ブトキシカルボニルペンター1-エニ-4-イル5-[3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブチリルオキシ]ヘキセ-2-エノエートの合成



工程8) で得たアルコール (50 mg、0.17 mmol)、3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ) 酪酸 (43 mg、0.20 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (2.0 mg、0.017 mmol) のジクロロメチル (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (54.7 mg、0.265 mmol) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応溶液の溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで希釈し、セライト濾過を行った。その濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で分離し、無色油状物質 (80.6 mg、94%)

として表題化合物を得た。

¹H-NMR (300MHz) (CDCl₃) δ: 6.95 (1H, dt, J=7.5, 15Hz), 6.75 (1H, dt, J=7.7, 15Hz), 5.83 (1H, d, J=15Hz), 5.77 (1H, d, J=15Hz), 4.97 (2H, m), 4.23 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.25 (3H, d, J=6.8Hz), 1.22 (3H, d, J=6.6Hz), 1.16 (3H, d, J=6.0Hz), 0.84 (9H, s), 0.05 (3H, s), 0.03 (3H, s)

工程 9) で得たシリルオキシエステル (500mg、1.00mmol) のジクロロメチル (12.5ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃でチオアニソール (12.5ml)、トリフルオロ酢酸 (2.5ml) を添加し、室温で1時間攪拌した。その後反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で分離し、無色の油状物質 (273.4mg、83%) として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz) (CDCl_3) δ : 6.97 (1H, dt, $J=7.1, 15\text{Hz}$), 6.85 (1H, dt, $J=7.5, 15\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.12 (2H, m), 4.28 (1H, m), 2.44 (6H, m), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz) (CDCl_3) δ : 172.22 (s), 170.31 (s), 165.48 (s), 146.13 (d), 143.89 (d), 124.27 (d), 123.67 (d), 69.76 (d), 69.24 (d), 64.59 (d), 43.16 (t), 38.64 (t), 38.77 (t), 22.66 (q), 20.05 (q), 20.01 (q)

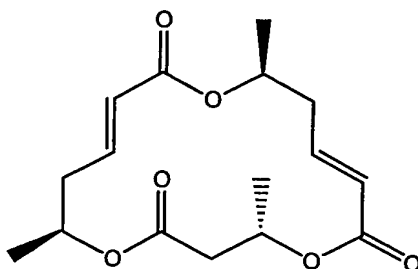
IR (ニート) : 3455cm^{-1} (OH), 2978cm^{-1} (CO_2H), 1713cm^{-1} (C=O), 1656cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル : m/z 328 (M^+)

質量分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$ についての計算値 328.1522 (M^+)、実測値 328.1511

旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.31$ ($c=1.43$, CHCl_3)

工程 11) マクロスフェライド骨格の合成



工程 10) で得た (一) -5- [5- (3-ヒドロキシブチルオキシ) ヘキセ-2-エノイルオキシ] ヘキセ-2-エン酸 (40 mg、0.12 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン (73 mg、0.72 mmol)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド (146 mg、0.6 mmol) を添加し、1 時間攪拌した。その後、反応溶液をトルエン (20 ml) で希釈し、その希釈液を 80℃ に加熱した。4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (170 mg、1.4 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液に 2 時間かけて徐々に滴下した。滴下終了後、反応溶液を冷却、飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出を行った。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で分離し、無色固体物質 (34 mg、90%) として表題化合物を得た。融点 94~95℃ (無色薄片状晶、ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ : 6.88~6.74 (2H, m)、5.78 (2H, dt, $J=1.5, 15\text{ Hz}$)、5.35 (1H, m)、5.13~5.01 (2H, m)、2.62~2.25 (6H, m)、1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.29 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.26 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (CDCl_3) δ : 170.15 (s)、165.33 (s)、164.94 (s)、144.62 (d)、143.52 (d)、124.95 (d)、123.77 (d)、70.26 (d)、68.75 (d)、67.85 (d)、41.72 (t)、39.62 (t)、39.10 (t)、21.30 (q)、20.83 (q)、20.35 (q)

IR (ニート) : 1727 cm^{-1} (C=O)、1657 cm^{-1} (C=C)

質量スペクトル： m/z 310 (M^+)

質量分析： $C_{16}H_{22}O_6$ についての計算値 310.1417 (M^+)、実測値 310.1404

旋光度： $[\alpha]_D^{25} + 15.9$ ($c = 0.82$, $CHCl_3$)

元素分析： $C_{16}H_{22}O_6$ についての計算値、C 61.92、H 7.15；実測値、C 61.91、H 7.00

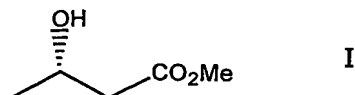
産業上の利用分野

本発明の合成方法によれば、天然または非天然のマクロスフェライド類を従来と比較して各段に向上した収率で合成することができる。該マクロスフェライド類はさらに様々な誘導体を製造する核として用いることができ、また出発物質を変更することによりエナンチオマー等の立体異性体の合成も容易に行うことができる。

こうして製造したマクロスフェライド類、並びにその誘導体および立体異性体は、マクロスフェライド類の構造－作用相関を詳細に検討するために役立ち、その細胞接着阻害活性のみならず、抗ウイルス活性や免疫抑制作用についても明らかにして、マクロスフェライド類の新たな用途を見出す助けとなることが期待される。

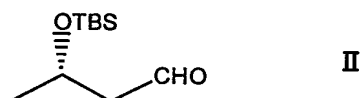
請求の範囲

1. マクロスフェライド類の合成方法であって、
次式 I



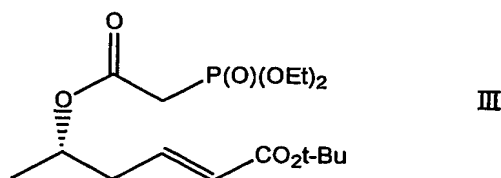
で表される 3-ヒドロキシ酪酸メチルを出発物質として用意し、

該 3-ヒドロキシ酪酸メチルのヒドロキシ基を保護した後にアルコールへと還元し、そして該アルコールを酸化して、次式 II



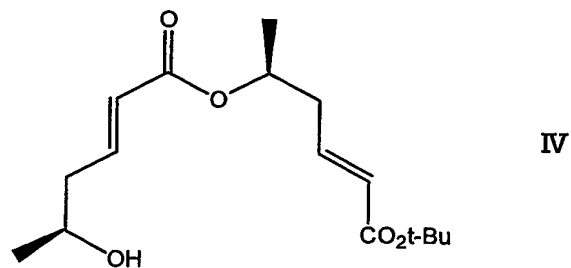
で表される 3-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)ブチルアルデヒドを形成し、

該アルデヒドと第三ブチルジエチルホスホノアセテートとを反応させてオレフィン形成した後に脱保護し、次いでジエチルホスホノ酢酸と脱水縮合させて、
次式 III



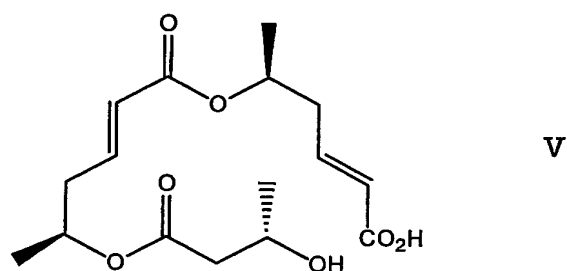
で表される第三ブチル 5-[2-(ジエチルホスホノイル)アセトキシ]ヘキセ-2-エノエートを形成し、

該化合物にさらに式 II で表されるアルデヒドを反応させてジエステルを形成した後に脱保護して、次式 IV



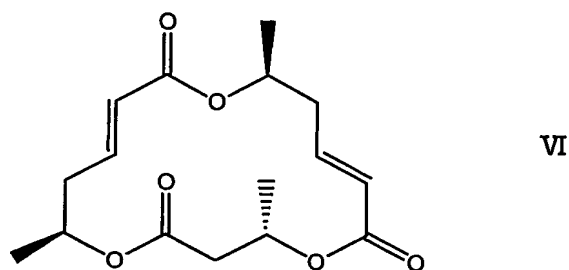
で表されるアルコールを形成し、

該アルコールに 3-（第三ブチルジメチルシリルオキシ）酪酸を脱水縮合させてトリエステルを形成した後に脱保護して、次式 V



で表されるヒドロキシカルボン酸を形成し、そして

該ヒドロキシカルボン酸のマクロラクトン化により、次式 VI



で表されるマクロスフェライド骨格を得ることを特徴とする方法。

2. 請求項 1 記載の合成方法に従い、出発物質である 3-ヒドロキシ酪酸メ

チルに所望のエナンチオマーを用いることを特徴とする、マクロスフェライド類のエナンチオマーの合成方法。

3. 請求項1記載の合成方法に従い得られたマクロスフェライド類のアリル位を酸化することを特徴とする、マクロスフェライドアリル位酸化体の合成方法。

特許協力条約に基づく国際出願願書

HP193

原本（出願用） - 印刷日時 2002年11月25日（25.11.2002）月曜日 14時41分15秒

VIII-5-I	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て（規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)）	本国際出願に関し、 リードケミカル株式会社は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のように開示されたことを申し立てる。 その他：学会発表
VIII-5-I (i)	開示の種類	
VIII-5-I (ii)	開示の日付：	2002年06月15日（15.06.2002）
VIII-5-I (iii)	開示の名称：	日本薬学会北陸支部第106回例会
VIII-5-I (iv)	開示の場所：	日本国富山県富山市杉谷2630 富山医科薬科大学 大講義室
VIII-5-I (v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。：	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/12304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D323/00//A61K31/357, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D323/00, A61P35/00, 43/00, A61K31/357

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1992-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CASREACT (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAMURA, H. et al., Determination of the Absolute Stereostructure of seco-Macrosphelide E Produced by a Fungal Strain from a Sea Hare, Chem. Pharm. Bull., 2002, Vol.50, No.2, pages 303 to 306	1-3
A	ONO, M. et al., Total syntheses of macrosphelides (+)-A, (-)-A and (+)-E, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, Vol.11, pages 2753 to 2764	1-3
A	NAKAMURA, H. et al., Formal Total Synthesis of Macrosphelide (+)-A, Effect on Macrolactonization Depended Upon The Lactone Formation Position, Heterocycles, 2002, Vol.57, No.2, pages 327 to 336	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 February, 2003 (04.02.03) Date of mailing of the international search report 18 February, 2003 (18.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12304

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hiroshi NAKAMURA et al., "Macrosphelide(+)-A, (-)-A, (+)-E no Zengosei", Dai 42 Kai Symposium on the Chemistry of Natural Products, Symposium Papers, 01 October, 2000 (01.10.00), pages 637 to 642	1-3
A	COX, C.M. et al., Synthetic Studies on Electron Transport Inhibitors. Part 1. Chiral Synthesis of a Synthon for Myxalamide D. Piericidin A. and the Actinopyrones, J.Chem.Soc. Parkin Trans.1, 1991, Vol.8, pages 1901 to 1905	1
A	TROST, B.M. et al., A Synthetic Approach to Polyene Macrolides: Synthesis of the Building Blocks, Tetrahedron Letters, 1986, Vol.27, No.47, pages 5691 to 5694	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D323/00 // A61K31/357, A61P35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D323/00, A61P35/00, 43/00, A61K31/357

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CASREACT (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NAKAMURA, H. et al, Determination of the Absolute Stereostructure of seco-Macrosphelide E Produced by a Fungal Strain from a Sea Hare, Chem. Pharm. Bull., 2002, Vol. 50, No. 2, p. 303-306	1-3
A	ONO, M. et al, Total syntheses of macrosphelides (+)-A, (-)-A and (+)-E, Tetrahedron: Asymmetry, 2000, Vol. 11, p. 2753-2764	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.02.03

国際調査報告の発送日

18.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4 C

3 1 2 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NAKAMURA, H. et al, FORMAL TOTAL SYNTHESIS OF MACROSPHELIDE (+)-A, EFFECT ON MACROLACTONIZATION DEPENDED UPON THE LACTONE FORMATION POSITION, HETEROCYCLES, 2002, Vol. 57, No. 2, p. 327-336	1-3
A	中村 洋 他, Macrosphelide(+)-A, (-)-A, (+)-E の全合成, 第42回天然有機化合物合成討論会講演要旨集, 2000. 10. 01, 第637-642頁	1-3
A	COX, C. M. et al, Synthetic Studies on Electron Transport Inhibitors. Part 1. Chiral Synthesis of a Synthon for Myxalamide D. Piericidin A. and the Actinopyrones, J. CHEM. SOC. PARKIN TRANS. 1, 1991, Vol. 8, p. 1901-1905	1
A	TROST, B. M. et al, A Synthetic Approach to Polyene Macrolides: Synthesis of the Building Blocks, Tetrahedron Letters, 1986, Vol. 27, No. 47, p. 5691-5694	1